

CRITERI DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE E STRATEGIE TERAPEUTICHE RACCOMANDATE

Prof. Ercole Concia

Global summary of the AIDS epidemic | 2015

Number of people living with HIV in 2015	Total	36,7.0 million [33.1 million – 37.2 million]
	Adults	31.8 million [30.1 million – 33.7 million]
	Women	16.0 million [15.2 million – 16.9 million]
	Children (<15 years)	3.2 million [2.9 million – 3.5 million]

People newly infected with HIV in 2015	Total	2.1 million [1.9 million – 2.4 million]
	Adults	1.9 million [1.7 million – 2.1 million]
	Children (<15 years)	240 000 [210 000 – 280 000]

AIDS deaths in 2015	Total	1.1 million [1.4 million – 1.7 million]
	Adults	1.3 million [1.2 million – 1.5 million]
	Children (<15 years)	190 000 [170 000 – 220 000]

ITALIA

Nel periodo 1985/2015 sono state segnalate **68.228** nuove diagnosi di infezioni da HIV

- 2010: 4051
- 2011: 3924
- 2012: 4183
- 2013: 3845
- 2014: 3850
- 2015 :3444

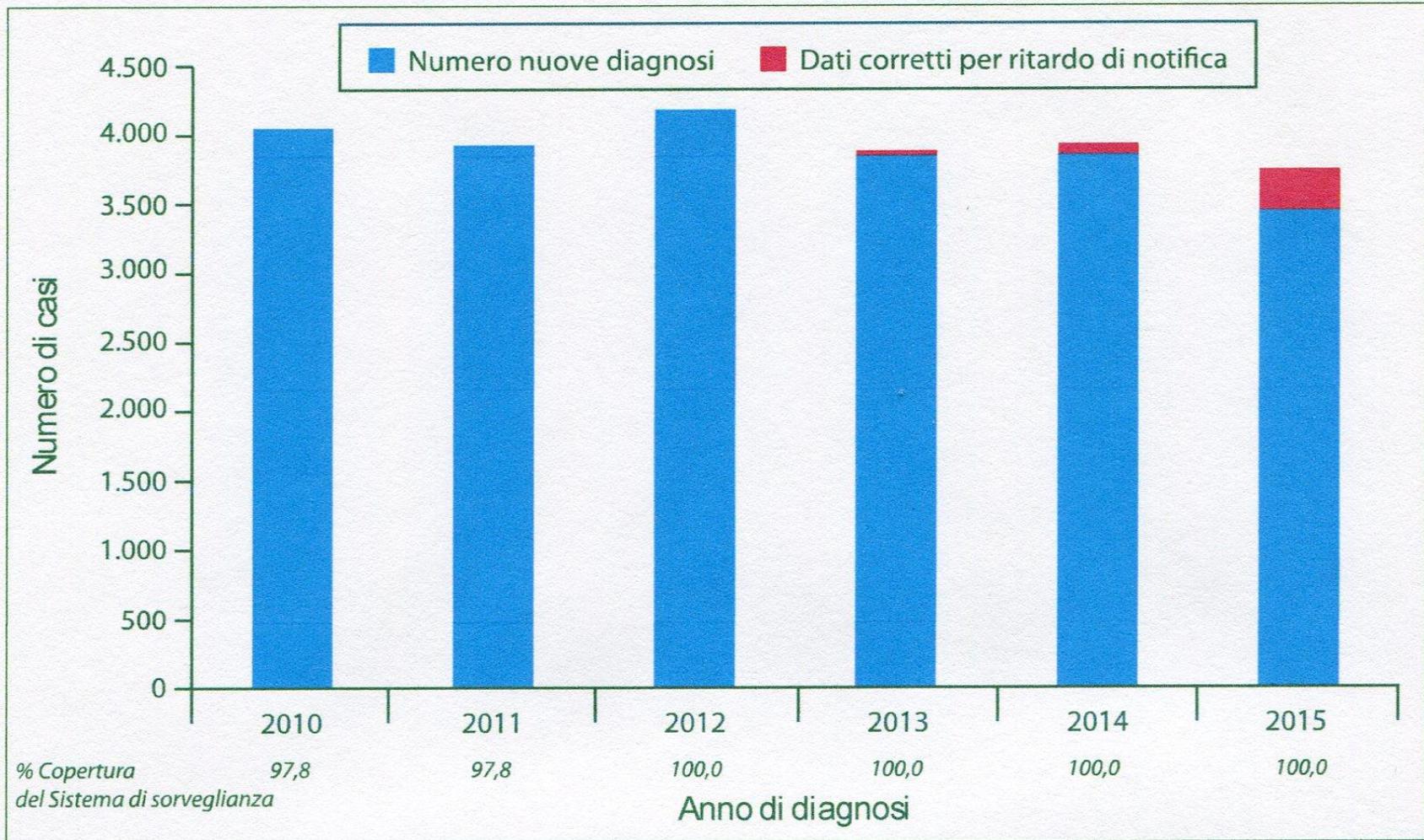


Figura 1 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e correzione per ritardo di notifica (2010-2015)

In ITALIA vi sono 125.000 persone(range 115.000-145.000) che vivono con l'HIV.
(circa 1 su 4 non conosce la propria positività)

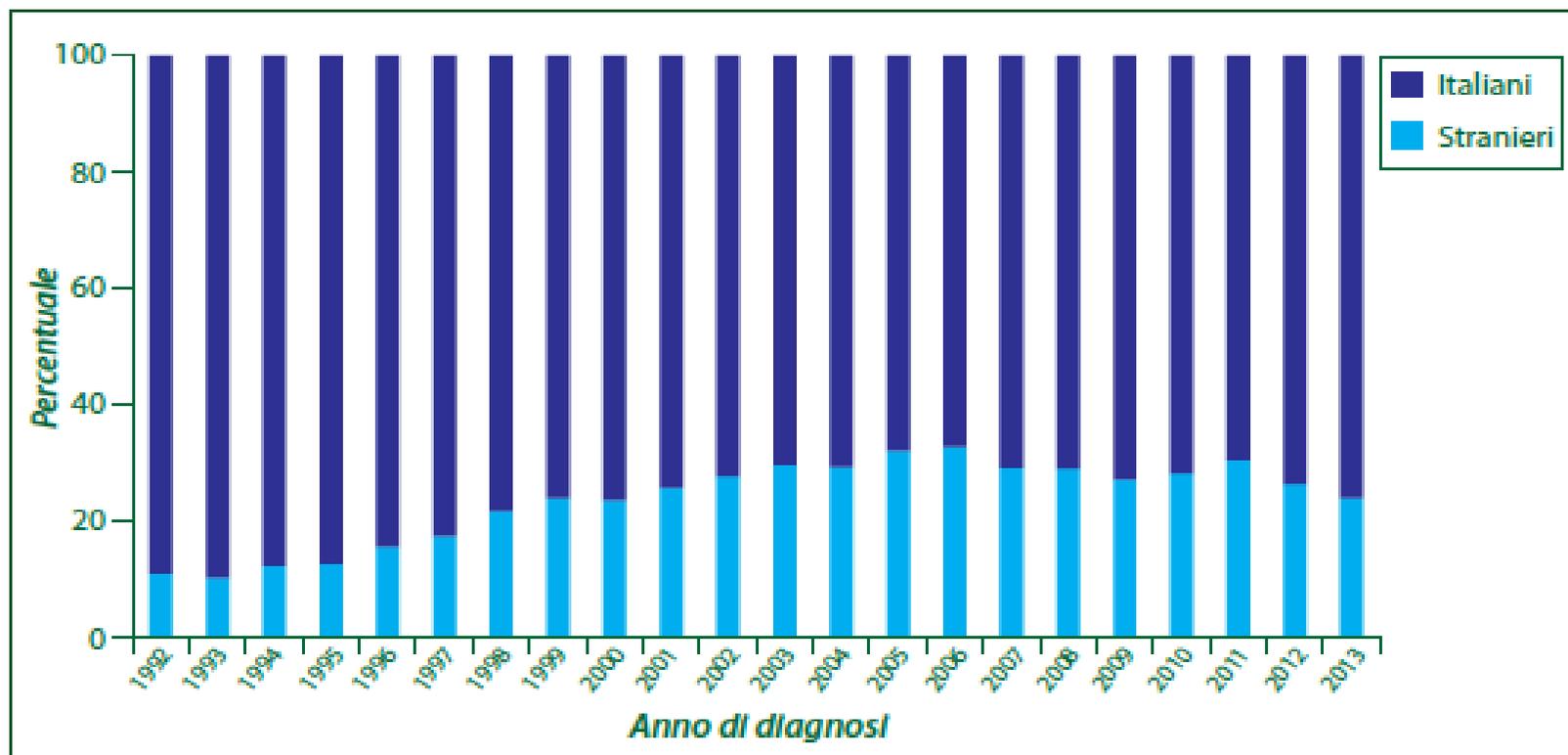
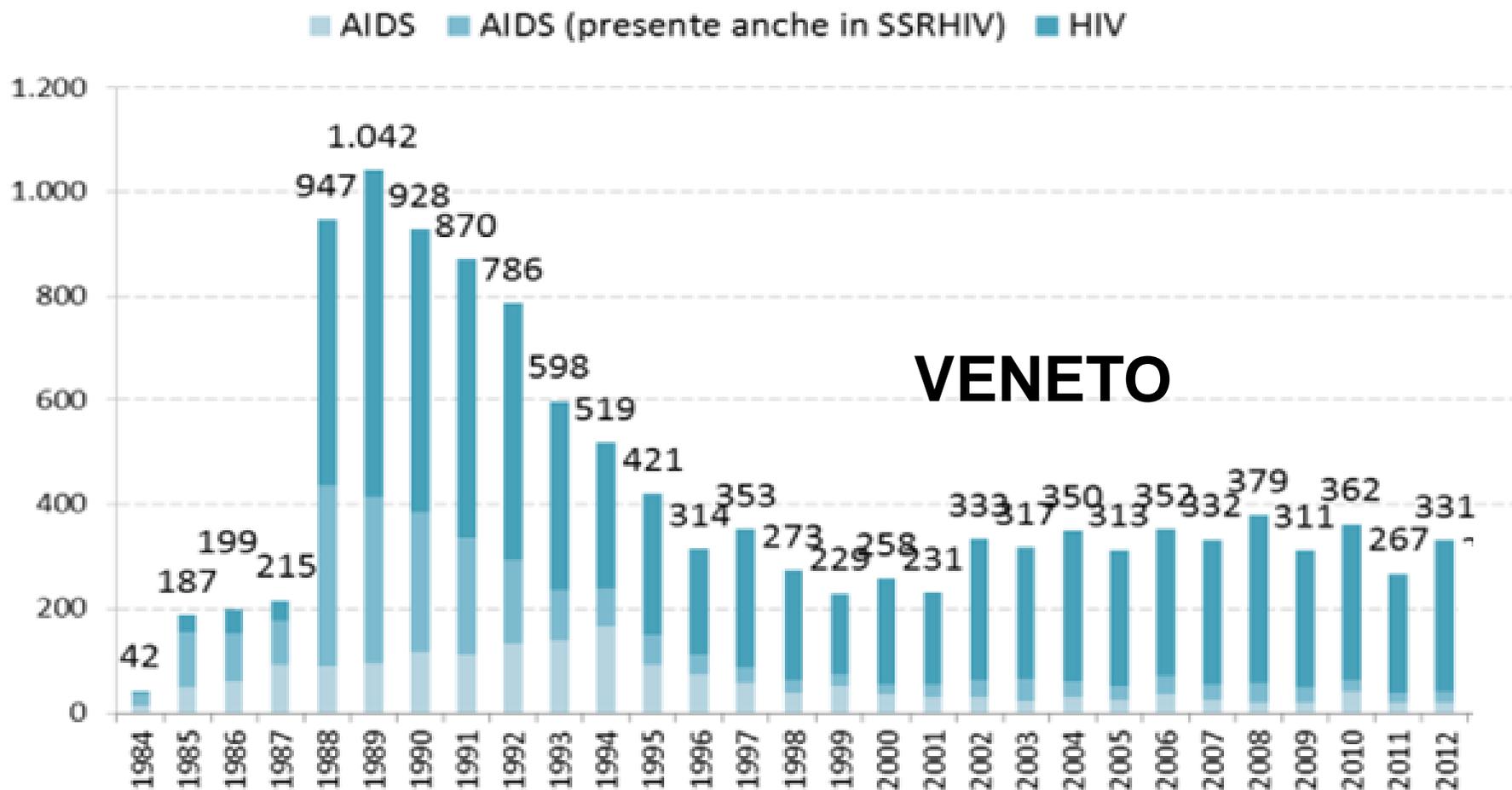


Figura 10 - Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per nazionalità e anno di diagnosi (1992-2013)

REGISTRO HIV – REGIONE VENETO

Figura 1: Casi di infezioni da HIV per anno di prima positività. Integrazione dati SSRHIV e REGAIDS. Regione Veneto, anni 1984-2013.



TERAPIA ARV: OBIETTIVI

- RIDUZIONE MORBILITA' E MORTALITA' HIV- CORRELATE
- MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' DI VITA
- RIPRISTINO E PRESERVAZIONE FUNZIONE DELL'IMMUNITA'
- SOPPRESSIONE DURATURA DELL'HIV-RNA
- OBIETTIVO EPIDEMIOLOGICO: RIDURRE LA TRASMISSIONE DELL' HIV

...**MA NON E' POSSIBILE ERADICARE IL
VIRUS CON I FARMACI AD OGGI
DISPONIBILI...**

TERAPIA ARV: considerazioni

- CRONICA
- DI ASSOCIAZIONE
- NOTEVOLE IMPATTO ECONOMICO
- RAPPORTO DI FIDUCIA MEDICO-PAZIENTE
- COMPLIANCE

90-90-90

An ambitious treatment target
to help end the AIDS epidemic

THE TREATMENT TARGET



90%

diagnosed



90%

on treatment

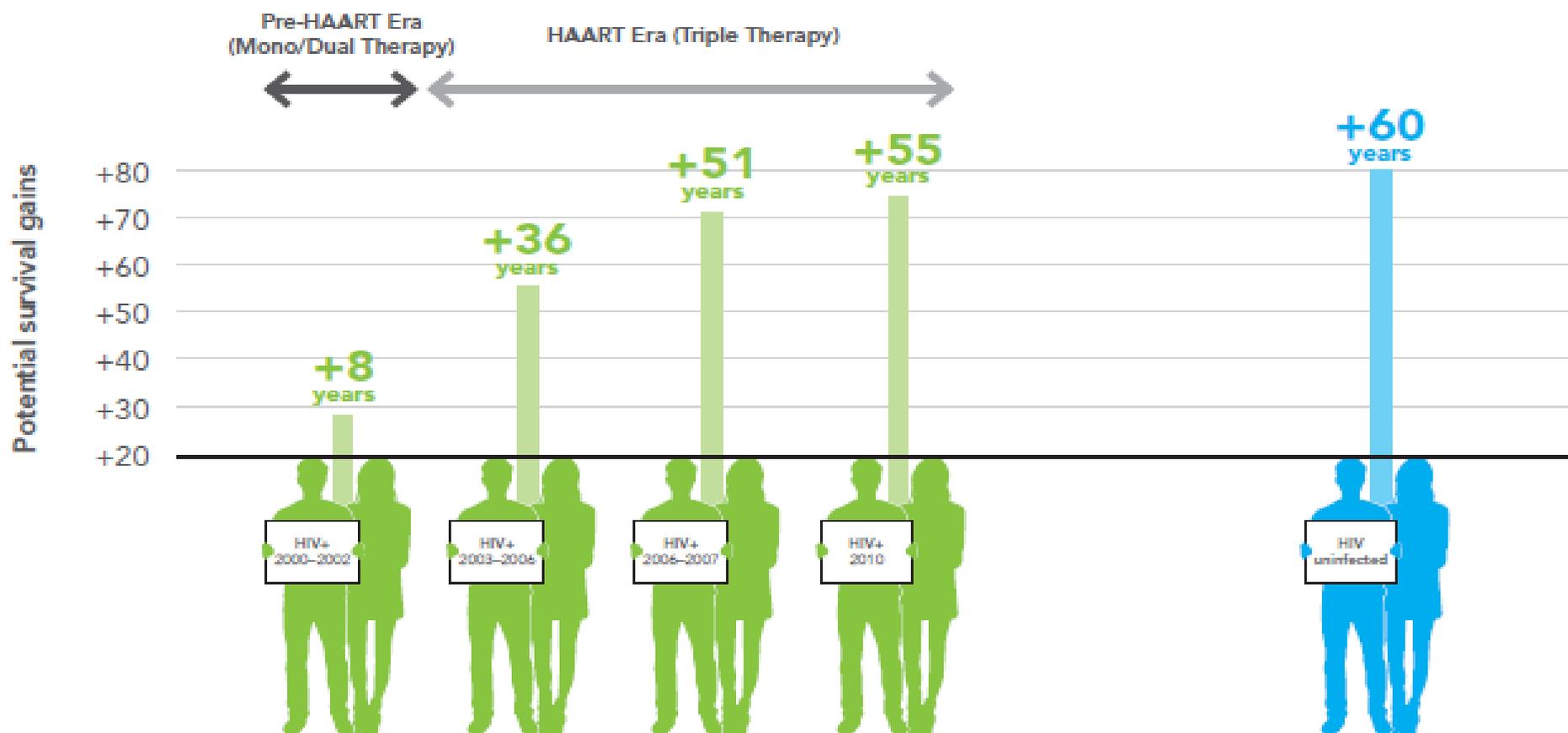


90%

virally suppressed

Fig. 1

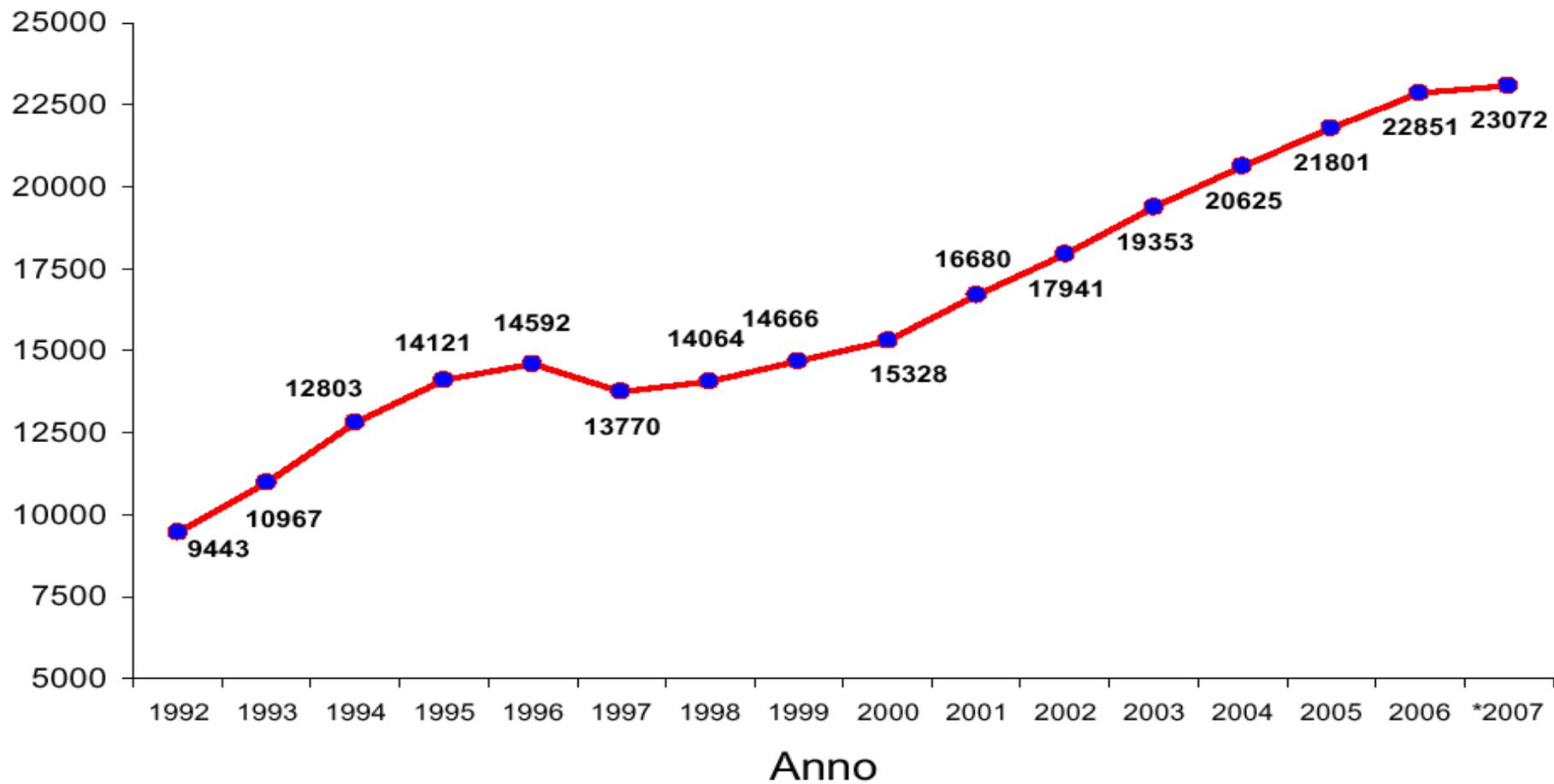
HIV TREATMENT CAN NORMALIZE SURVIVAL



Expected Impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)

Source: Samji H et al., PLoS ONE, 2013.

Distribuzione annuale dei casi prevalenti di AIDS



*Dati a Nov. 2007

Pazienti HIV/AIDS a VERONA

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
PAZIENTI	712	752	764	817	880	972	1030
PAZIENTI IN TERAPIA	550	605	642	690	751	843	930

Obiettivo

Il presente documento costituisce un aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da HIV positivo", pubblicato con Decreto n. 148 del 2 dicembre 2013, in considerazione delle nuove evidenze cliniche e delle nuove entità terapeutiche che si sono rese disponibili successivamente.

Il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico del paziente affetto da HIV positivo" nasce dalla collaborazione di un "Gruppo di lavoro" costituito da infettivologi, farmacisti, epidemiologi della Regione Veneto, al fine di perseguire i seguenti obiettivi strategici:

- mantenimento e miglioramento della salute dei pazienti;
- miglioramento continuo della qualità dell'assistenza;
- miglioramento dell'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzazione dell'utilizzo delle risorse impiegate.

In questo contesto, caratterizzato da dati epidemiologici che indicano una costante crescita della infezione da HIV/AIDS, il documento si configura come strumento di governo dei processi assistenziali in carico ai Centri di Malattie infettive della Regione Veneto al fine di fornire un omogeneo iter di cura e rendere ottimale il rapporto tra costi dei servizi e ritorno in termini di salute, nel rispetto della centralità del paziente e della sua patologia.

INIZIO TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Tabella 2 : Livello di evidenza e forza delle raccomandazioni

Forza della raccomandazione		
A (fortemente raccomandato)	B (moderatamente raccomandato)	C (opzionale)
Livello di evidenza		
LIVELLO I: I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da meta-analisi di studi controllati.	LIVELLO II: I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte.	LIVELLO III: Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di revisioni periodiche, alla luce di evidenze cliniche e della disponibilità di nuovi farmaci che apportino novità significative alle linee di indirizzo qui espresse.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Gennaio 2016

Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)



Recommendations for Initiating ART

ART is recommended for *treatment*:

- “ART is recommended for all HIV-infected individuals to reduce the risk of disease progression.”
- Recommended for all CD4 counts:
 - CD4 count <350 cells/ μ L (AI)
 - CD4 count 350-500 cells/ μ L (AI)
 - CD4 count >500 cells/ μ L (AI)

ART is recommended for *prevention*:

- “ART also is recommended for HIV-infected individuals for the prevention of transmission of HIV.”

Tabella 2 – Indicazioni per iniziare la terapia antiretrovirale in pazienti con infezione da HIV-1.

2a – Paziente con infezione acuta.

CONDIZIONE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA
Prima della sieroconversione	Considerare	[BIII]
Paziente sintomatico	Considerare	[BIII]
Sieroconversione recente, soggetto asintomatico	Non trattare	[CII]

2b – Paziente con infezione cronica (in giallo sono evidenziate le modifiche rispetto alla versione precedente).

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI T CD4+	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA
Sintomatico (AIDS o sintomi B)	Ogni valore	Trattare	[AI]
Neoplasia non HIV-correlata	Ogni valore	Trattare	[BIII]
Asintomatico	CD4: ≤ 200 cellule/μL	Trattare	[AI]
Asintomatico	CD4: 201 - 350 cellule/μL	Trattare E' possibile dilazionare, se in presenza di fattori individuali potenzialmente interferenti con un ottimale esito della terapia, solo con CD4 > 250 cellule/μL, HIV-RNA < 30.000 copie/mL, età < 45 anni, assenza di HBV o HCV e lento decadimento dei CD4+)	[AII] [BII]
Asintomatico	CD4: 351 - 500 cellule/μL	Generalmente non raccomandato	[CII]
		Considerare in una delle seguenti eventualità: HIV-RNA > 100.000 copie/mL o decadimento dei CD4+ > 100 cellule/μL per anno o età > 50 anni o co-infezione HBV o HCV)	[BII]
Asintomatico	CD4 > 500 cellule/μL	Attualmente non è indicato	[CII]

Quesito 3: Quali sono i criteri di inizio della terapia antiretrovirale?

Le linee guida italiane³ raccomandano quanto segue.

Raccomandazioni

L'inizio della terapia cART è fortemente raccomandato:

- in tutti i pazienti con infezione da HIV indipendentemente dal loro quadro immuno-virologico [AI se infezione cronica, AII se infezione acuta];
- in presenza di specifiche infezioni opportunistiche [AI], con timing diverso d'inizio della terapia a seconda della tipologia di infezione per il rischio elevato dello sviluppo di una sindrome da immunoricostruzione: polmonite da P. jiroveci [AI]; tubercolosi attiva [AI]; meningite tubercolare e criptococcica [AI]; leucoencefalopatia multifocale progressiva, encefalopatia da HIV, wasting sindrome, enteriti da Cryptosporidium o Microsporidia [AII]; malattia da CMV [AIII], malattia da micobatteri atipici [CIII].
- in pazienti affetti da neoplasie, con inizio immediato in concomitanza alla chemioterapia [AII].

L'inizio della terapia cART è moderatamente raccomandato nei pazienti elite HIV controllers, al fine di ridurre le conseguenze a lungo termine della replicazione virale e dello stato infiammatorio cronico [BII].

Commenti

Due recenti studi randomizzati (START e TEMPRANO) hanno dimostrato in modo significativo come la cART iniziata con conta di linfociti T CD4+>500 sia associata a una riduzione della mortalità e della progressione verso l'AIDS, sottolineando l'importanza di proporre la terapia a tutti i soggetti HIV positivi, indipendentemente dal numero dei T CD4+.

Tabella 5: Costi ospedalieri, livelli di evidenza e forza della raccomandazione dei regimi farmacologici per pazienti naive (IVA inclusa)

Regime terapeutico	Somm/die	Cpr/die	Costo/anno terapia	Costo/mese terapia (30 gg)
AI[^]				
Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina*	1	1	€ 7.185	€ 598,79
Tenofovir/Emtricitabina + Rilpivirina	1	2	€ 8.035	€ 669,60
Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir	1	1	€ 8.055	€ 671,33
Tenofovir/Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	1	1	€ 9.571	€ 797,60
Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir	2	3	€ 10.533	€ 877,80
Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir	1	2	€ 10.481	€ 873,48
Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir	1	2	€ 11.210	€ 934,20
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina/Cobicistat/Elvitegravir	1	1	nd	nd
AII[^]				
Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 9.561	€ 796,80
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir/Cobicistat	1	2	€ 9.676	€ 806,40
Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	1	3	€ 9.738	€ 811,50
Tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir/Cobicistat	1	2	nd	nd

REGIMI ALTERNATIVI (da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa tra cui resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza)

Soddisfano i criteri dei raccomandati solo parzialmente: perché difettano nella qualità e quantità dell'evidenza di efficacia; perché difettano nelle caratteristiche di accettabilità, tollerabilità, sicurezza; perché hanno dimostrato una inferiorità ad uno dei regimi raccomandati.

Abacavir/Lamivudina + Efavirenz	BI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA <100.000 c/ml.
Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz	BI	
Abacavir/Lamivudina+Atazanavir (300 mg) + Ritonavir (100 mg)	BI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA <100.000 c/ml.
Darunavir + Ritonavir +Raltegravir	BI	Utilizzabile solo se T CD4+> 200 cellule/μL; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 c/mL
Abacavir/Lamivudina +Darunavir (800 mg) + Ritonavir (100 mg)	BII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Abacavir/Lamivudina +Raltegravir	BII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Abacavir/Lamivudina + Darunavir/Cobicistat	BIII	Utilizzabile con e-GFR ≥ 70 ml/min e solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701. Non utilizzare nella donna in gravidanza.
Abacavir/Lamivudina + Atazanavir/Cobicistat	BIII	Utilizzabile se HIV-RNA<100.000 c/ml, se e-GFR ≥ 70 ml/min, e solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701. Non utilizzare nella donna in gravidanza.

REGIMI OPZIONALI

Le evidenze di efficacia non sono totalmente convincenti o sono ancora insufficienti oppure presentano caratteristiche non sufficientemente favorevoli nel profilo di accettabilità, tollerabilità, sicurezza. I regimi opzionali sono da considerarsi solo nel caso in cui sia i regimi raccomandati che quelli alternativi non siano utilizzabili per qualunque causa (in particolare resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza). I dati di letteratura riportano quasi esclusivamente i risultati ottenuti con un'associazione di farmaci composta da un backbone di due nucleos(t)idici (NRTI) e da un terzo farmaco, differenziando la scelta nella maggior parte dei casi in base alla carica virale plasmatica al basale (HIV-RNA).

Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	CI	
Tenofovir/Emtricitabina + Nevirapina	CI	Non utilizzabile nelle donne con T CD4+> 250 cellule/μl e negli uomini con T CD4+ > 400 cellule/μl.
Tenofovir/Emtricitabina + Lopinavir/Ritonavir	CI	
Abacavir/Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir	CI	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701.
Lopinavir/ritonavir + Lamivudina	CI	
Lopinavir/ritonavir + Raltegravir	CI	
Abacavir/Lamivudina +Rilpivirina	CII	Utilizzabile solo nei soggetti con negatività all'allele HLA-B*5701 e se HIV-RNA<100.000 c/ml.

Quesito 5: Come scegliere il regime farmacologico iniziale?

Raccomandazioni

La scelta del regime iniziale deve necessariamente basarsi sulle condizioni cliniche del paziente, sui dati viro-immunologici e sulle caratteristiche dei farmaci (efficacia, tossicità, tollerabilità e barriera genetica). A parità di condizioni, in assenza di controindicazioni e a parità di livello di evidenza e forza di raccomandazione verrà scelto il regime a costo inferiore.

Commenti

La scelta del regime iniziale deve necessariamente basarsi su:

- condizioni cliniche del paziente (comorbidità, assunzione di altri farmaci e quindi possibili interazioni, gravidanza, grado di aderenza);
- dati viro-immunologici (carica virale, test di resistenza, CD4 circolanti);
- caratteristiche dei farmaci (efficacia, tossicità, tollerabilità e barriera genetica);
- costo della terapia.

A parità di condizioni, la scelta del regime terapeutico sarà poi guidata da criteri di costo/efficacia, che tengano conto anche di una strategia terapeutica a lungo termine (**Tabelle n. 4 e 5**).

Quesito 10: Come può essere controllata l'aderenza alla terapia?

Il controllo dell'aderenza può essere fatto dal paziente attraverso auto-compilazione di un questionario (**Allegato 2**), dal medico durante la visita, dal farmacista e dal personale infermieristico attraverso la verifica del quantitativo del farmaco erogato nell'arco di tempo considerato. Le linee guida italiane raccomandano quanto segue.

Raccomandazioni

L'aderenza alla terapia è correlata al successo clinico e virologico³. La verifica dell'aderenza e l'analisi dettagliata delle motivazioni per l'assunzione sub-ottimale dei farmaci antiretrovirali e/o della terapia per eventuali comorbidità, sono elementi imprescindibili della visita clinica e parte integrante del rapporto medico-paziente [**AII**].

Indicatori di monitoraggio

1. Percentuale di pazienti naive in trattamento con i regimi raccomandati AI
2. Percentuale di pazienti naive in trattamento con regimi raccomandati AI e un costo di terapia mensile inferiore a 800 €
3. Percentuale di pazienti avviati al trattamento con regimi raccomandati diversi da AI senza pregresso utilizzo di regimi raccomandati AI per almeno 6 mesi
4. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ARV aderenti al trattamento
5. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci ARV a brevetto scaduto a minor costo
6. Costo annuo per assistito in trattamento con farmaci per l'HIV inferiore o uguale a 6.800 €